WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. Pam WR 350 1915 L39n
2813

A. LAVERAN.

Nouvelle contribution à l'étude des infections expérimentales de la souris par la *Leishmania tropica* ; un cas d'infection de la gerbille.

TROPICAL DISEASES BUREAU
RECEIVED
8 DEC. 1915

EXTRAIT

DU

Bulletin de la Société de Pathologie Exotique

Tome VIII. — Séance du 10 Novembre 1915. — N° 9.

PARIS

MASSON & C^ie^, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain (6^e^)

22200134394

EXTRAIT du Bulletin de la Société de Pathologie exotique.

Tome VIII, n° 9, 1915

Nouvelle contribution à l'étude des infections expérimentales de la souris par la *Leishmania tropica* ; un cas d'infection de la gerbille.

Par A. LAVERAN.

Dans une communication antérieure (1), j'ai appelé l'attention sur les localisations périarticulaires de la leishmaniose produite par *L. tropica* chez la souris, et j'ai donné l'observation d'une souris blanche qui, inoculée dans le péritoine avec le matériel fourni par une souris infectée de *L. tropica*, a présenté, outre la tumeur testiculaire typique que j'ai décrite précédemment, de véritables périarthrites à *Leishmania* des articulations

(1) A. Laveran, *Soc. de path. exotique*, 9 juin 1915.

tibio-tarsiennes. La souris était en mauvais état, par suite de la gangrène de la tumeur et de la septicémie consécutive, quand elle a été sacrifiée.

J'ai eu l'occasion depuis lors d'observer trois faits du même genre, deux fois chez des souris blanches, une fois chez une gerbille, ce qui ajoute à l'intérêt que présente cette dernière observation. Je résume ces faits.

1° Une souris blanche, mâle, adulte, est inoculée le 15 octobre 1914, dans le péritoine, avec le produit du broyage d'une partie de la tumeur testiculaire d'une souris infectée par *L. tropica*. — A partir du 4 novembre, on constate, dans la région testiculaire, de la tuméfaction qui, d'abord légère, va en augmentant. — 24 décembre, une ponction faite avec une pipette fine dans la région tuméfiée donne une goutte d'un liquide blanchâtre, épais, puriforme, qui contient des *Leishmania* en très grand nombre. Les parasites sont libres ou inclus dans des éléments anatomiques ; les polynucléaires parasités sont nombreux. — 15 janvier 1915, la tumeur testiculaire grossit et durcit. — 1er février, petite escarre noirâtre sur la tumeur, en avant de l'anus. — 8 février au 3 mars, l'escarre augmente. — 6 mars, l'escarre est tombée en laissant à nu une ulcération suintante. — 9 mars, tumeur testiculaire saillante, dure, typique ; petite ulcération à la place de l'escarre. — 5 avril, la tumeur a diminué un peu de volume ; l'ulcération s'est agrandie. — 30 avril, l'ulcération se cicatrise. — 25 mai, la tumeur est stationnaire, dure. — 14 juin, l'ulcération qui semblait être en bonne voie de cicatrisation a gagné la base de la queue dont elle fait le tour. Il existe une tuméfaction bien marquée au niveau de l'articulation tibio-tarsienne droite ; une ponction faite à ce niveau, dans le tissu conjonctif sous-cutané, donne une goutte de sérosité sanguinolente qui contient de nombreuses *Leishmania*. — 24 juin, ulcération large et profonde à la base de la queue qui est tuméfiée ; une ponction faite à ce niveau donne une goutte de sérosité sanguinolente qui contient des *Leishmania* assez nombreuses. — 26 juin, tuméfaction de l'articulation tibio-tarsienne droite ; taches noirâtres de gangrène sèche le long de la queue.

La souris est sacrifiée le 26 juin 1915 ; elle pèse 22 g. La rate hypertrophiée pèse 22 cg. Les testicules sont reconnaissables au milieu du tissu cellulo-adipeux induré qui les entoure. *Leishmania* nombreuses dans les frottis du testicule droit, très nombreuses dans le tissu induré voisin. *Leishmania* non rares dans les frottis du testicule gauche, très nombreuses dans le tissu induré voisin. *Leishmania* très nombreuses dans la sérosité sous-cutanée de la queue, de l'articulation tibio-tarsienne droite et du tissu cellulo-adipeux sus-pubien. Les frottis du foie, de la rate et de la moelle osseuse ne contiennent pas de *Leishmania*.

2° Une souris blanche, mâle, adulte, est inoculée le 28 avril 1915, dans le péritoine, avec le produit du broyage d'une partie de la tumeur testiculaire d'une souris infectée de *L. tropica*. — 15 mai, tuméfaction et induration légères de la région testiculaire. — 20 mai, la tuméfaction et l'induration ont augmenté. Un petit abcès de la paroi abdominale est ouvert ; il s'écoule quelques gouttes d'un liquide puriforme, épais, qui contient des *Leishmania* en assez grand nombre. — 30 mai, tumeur indurée faisant saillie dans la région testiculaire ; tous les jours le petit abcès abdominal

fournit une gouttelette de matière puriforme très riche en *Leishmania*. — 6 juin, la tumeur testiculaire a le volume d'une grosse noisette. — 13, on constate une tache noirâtre de gangrène sèche à la peau qui recouvre la tumeur testiculaire et une tuméfaction marquée des articulations tibio-tarsiennes avec raideur de ces articulations qui sont douloureuses. — 16, une ponction des tissus tuméfiés autour d'une des articulations tibio-tarsiennes donne une goutte de sérosité sanguinolente qui contient des *Leishmania* nombreuses. — 19, la plaque de gangrène de la tumeur testiculaire s'élargit et la tuméfaction des articulations tibio-tarsiennes augmente. — 22, les pattes postérieures sont tuméfiées, non seulement au niveau des articulations tibio-tarsiennes, mais au niveau des tarses et des phalanges. — 23, plaque symétrique de gangrène sèche au niveau des testicules. La tuméfaction des pattes postérieures augmente et les extrémités des pattes antérieures commencent à se prendre. — 24, une ponction sous-cutanée faite au niveau d'une des articulations tibio-tarsiennes donne une goutte de sérosité qui renferme des *Leishmania* en très grand nombre. — 26, la gangrène s'étend en surface et en profondeur ; les parties gangrénées qui paraissent comprendre les testicules font une forte saillie. — 3 juillet, la partie gangrénée de la tumeur tend à s'éliminer, des ulcérations existent sur une partie de la circonférence. La tuméfaction des pattes antérieures et postérieures a encore augmenté, ce qui rend les mouvements difficiles. L'aspect de la souris est caractéristique. La peau est rosée, évidemment hyperémiée, comme dans les inflammations, au niveau des parties tuméfiées des pattes. — 10 juillet, une ponction sous-cutanée d'une des pattes postérieures donne une goutte de sérosité très trouble, blanchâtre, qui contient des *Leishmania* en énorme quantité. — 16, les pattes postérieures fortement tuméfiées présentent des taches noirâtres de gangrène.

La souris est sacrifiée le 16 juillet 1915 ; elle pèse 16 g. La rate fortement hypertrophiée pèse 45 cg. La partie gangrénée de la tumeur testiculaire s'est détachée, je ne trouve plus les testicules qui évidemment ont été éliminés avec la partie gangrénée. Plaques noires de gangrène sèche sur les pattes postérieures ; petit abcès superficiel à la cuisse droite. En dehors de la rate, l'examen macroscopique des viscères ne révèle rien d'anormal.

Des frottis faits avec ce qui reste de la tumeur testiculaire (tissu conjonctif infiltré, épaissi, induré) montrent des bactéries en très grand nombre appartenant à plusieurs espèces, et des *Leishmania* assez nombreuses mais en mauvais état (déformées, se colorant mal).

Des frottis faits avec l'exsudat sous-cutané d'une des pattes postérieures montrent des *Leishmania* en énorme quantité ; au voisinage des plaques de gangrène on trouve en outre de nombreuses bactéries.

Leishmania non rares dans les frottis du foie et de la moelle osseuse, très rares dans les frottis de la rate.

3° Une gerbille femelle (*Gerbillus hirtipes*), provenant de Tunisie, est inoculée à 7 reprises, dans le péritoine, du 7 mai au 2 décembre 1914, avec des cultures de *L. tropica*. On injecte chaque fois un quart à un demi-centimètre cube de culture âgée de un mois environ.

Jusqu'au mois d'août 1915, on ne note rien d'anormal. A cette époque, on constate une tuméfaction marquée de l'articulation tibio-tarsienne droite et une légère tuméfaction du museau. La gerbille est trouvée morte le 24 août. La patte postérieure gauche est normale. La patte postérieure droite présente une forte tuméfaction au niveau de l'articulation tibio-

tarsienne; une croûte sèche assez épaisse qui est enlevée laisse voir une ulcération d'où suinte une sérosité louche, visqueuse. Le museau légèrement tuméfié montre à droite et à gauche des croûtes sèches qui recouvrent des ulcérations non suintantes. La gerbille pèse 28 g. La rate, non hypertrophiée, pèse 8 cg. Les viscères ne présentent rien d'anormal.

Une ponction des tissus tuméfiés autour de l'articulation tibio-tarsienne droite donne une goutte de sérosité louche qui contient des *Leishmania* en très grand nombre, libres ou incluses dans des éléments anatomiques. On trouve également des *Leishmania* en grand nombre dans une goutte de sérosité recueillie à la surface de l'ulcération siégeant au niveau de l'articulation, et dans les frottis qui sont faits avec des lambeaux de tissus détachés des ulcérations du museau. L'examen de frottis du foie, de la rate et de la moelle osseuse ne révèle pas trace de *Leishmania*.

La souris n° 1 inoculée, dans le péritoine, sur une souris infectée de *L. tropica* a présenté d'abord une tumeur testiculaire typique avec nécrose partielle et ulcérations et, à la période terminale, une périarthrite de l'articulation tibio-tarsienne droite; les *Leishmania* existaient en très grand nombre dans la sérosité qui infiltrait le tissu conjonctif autour de l'articulation malade.

La souris n° 2, inoculée comme la première, a présenté une tumeur testiculaire typique, volumineuse, avec nécrose partielle, et des tuméfactions articulaires plus étendues que chez la souris n° 1. L'infiltration du tissu conjonctif accompagnée de rougeur de la peau a été notée, non seulement au niveau des articulations tibio-tarsiennes, mais aussi au niveau des tarses et des phalanges, ce qui donnait à la souris un aspect caractéristique; finalement les extrémités des pattes antérieures se sont aussi tuméfiées. Les *Leishmania* se trouvaient en quantité énorme dans la sérosité recueillie au niveau des parties tuméfiées des pattes postérieures.

L'infection cutanée et sous-cutanée se compliquait, chez la souris n° 2, d'une infection générale qui faisait défaut chez la première.

La gerbille, inoculée à 7 reprises, dans le péritoine, avec des cultures de *L. tropica*, a montré, 14 mois après la première inoculation, une tuméfaction de l'articulation tibio-tarsienne droite identique à celle observée chez la souris n° 1; des ulcérations existaient à ce niveau ainsi qu'au museau et on trouvait des *Leishmania* en grand nombre dans ces lésions de la peau. Il n'y avait pas d'infection générale.

De 2 autres gerbilles, inoculées comme la première, dans le péritoine, avec des cultures de *L. tropica* à partir du 7 mai 1914, l'une est morte le 3 août 1914, l'autre a été sacrifiée le 12 novem-

bre 1914 ; chez ces 2 gerbilles je n'ai pas trouvé trace d'infection par les *Leishmania* dans la peau ni dans les viscères ; mais peut-être les 2 gerbilles sont-elles mortes trop tôt pour que l'infection ait eu le temps de se développer ; chez la première gerbille, l'incubation a été fort longue.

Il est intéressant de constater que la gerbille qui est très commune en Tunisie, dans les régions où le bouton d'Orient est endémique, peut s'infecter par *L. tropica* ; il est peu vraisemblable cependant que ce petit rongeur, chez lequel on n'a jamais constaté d'infections naturelles par *L. tropica*, serve de réservoir au virus.

*
* *

L'infection de la souris par *L. tropica* se termine souvent par la mort à la suite de gangrènes de la peau et de septicémies consécutives, elle peut aussi se terminer par guérison, comme le prouve l'observation suivante. La souris n° 4 qui avait présenté une tumeur testiculaire typique, dure, saillante, avec *Leishmania* assez nombreuses, a été sacrifiée 11 mois après l'inoculation, en très bon état, alors que la tumeur avait disparu complètement depuis 4 mois et, à l'autopsie, on n'a trouvé de *Leishmania* ni dans le tissu conjonctif voisin des testicules, ni dans le foie, ni dans la rate, ni dans la moelle osseuse.

Chez 3 autres souris, encore vivantes, l'infection, bien caractérisée à un moment donné, paraît devoir se terminer également par guérison.

4° Une souris blanche, adulte, mâle, est inoculée le 25 octobre 1914, dans le péritoine, avec le produit du broyage de la tumeur testiculaire, très riche en *L. tropica*, d'une souris. — Du 4 au 17 novembre, légère tuméfaction dans la région testiculaire. — Du 24 novembre au 28 décembre, la tumeur testiculaire augmente de volume et durcit. — 1er janvier 1915, une ponction faite dans la tumeur permet de constater l'existence de *Leishmania* assez nombreuses. — 19 janvier, état stationnaire, tumeur testiculaire typique, mais assez molle. — 28 janvier au 15 mars, état stationnaire. — 18 mars, la tumeur toujours typique, saillante, a grossi et durci, il n'y a pas d'escarre. — A partir du 20 avril, la tumeur devient molle et diminue rapidement de volume. — 15 mai, la tumeur a disparu presque complètement. — 25 mai, on ne trouve plus trace de la tumeur. A partir de cette date, l'examen de la souris ne révèle plus rien d'anormal.

La souris est sacrifiée, en très bon état, le 23 septembre 1915 ; elle pèse 25 g. ; la rate pèse 17 cg. Les testicules sont un peu diminués de volume. Rien d'autre d'anormal à l'examen macroscopique. On ne trouve de *Leishmania* ni dans les frottis des testicules et du tissu cellulo-adipeux voisin, ni dans les frottis du foie et de la rate, ni dans ceux de la moelle osseuse.

*
* *

Des essais d'infection de souris blanches par la voie digestive n'ont donné jusqu'ici que des résultats négatifs.

Deux souris blanches auxquelles j'ai fait ingérer, à 8 reprises, depuis le 5 mai 1915, des cultures de *L. tropica* n'ont présenté encore aucun signe d'infection ; il en est de même de deux souris qui ont ingéré, à 3 reprises, le produit du broyage de tumeurs de souris extrêmement riches en *L. tropica*.

*
* *

Des essais d'infection de souris blanches par les puces n'ont donné également que des résultats négatifs. 4 souris neuves ont été mises, avec des souris fortement infectées de *L. tropica*, dans des cristallisoirs ayant servi à l'élevage de puces de la souris (non parasitées naturellement). 3 des souris neuves ont été sacrifiées après 5 mois de séjour dans ces cristallisoirs, elles ne présentaient pas trace d'infection. La quatrième souris vit encore, 8 mois après le début de l'expérience ; elle a été débarrassée récemment de nombreuses puces qui l'auraient certainement tuée, depuis lors elle va bien et ne présente pas trace d'infection.

*
* *

Chez les souris inoculées soit avec *L. infantum*, soit avec *L. Donovani*, je n'ai jamais observé les lésions cutanées que j'ai obtenues si fréquemment avec *L. tropica*.

Sur 26 souris inoculées, dans le péritoine, avec *L. infantum* j'ai observé 21 fois des infections générales plus ou moins fortes sans aucune lésion cutanée ; sur 15 souris inoculées avec *L. Donovani*, 5 ont eu des infections viscérales sans aucune lésion cutanée (1).

J'ai repris cette année ces expériences. 3 souris ont reçu, à partir du 25 février, 5 inoculations dans le péritoine de cultures de *L. Donovani* de un mois environ, un quart de centimètre cube chaque fois ; les souris vivent encore et n'ont présenté aucune lésion cutanée. 3 autres souris ont été inoculées, dans le péritoine, avec le produit du broyage de la rate d'un macaque infecté par *L. Donovani ;* comme les premières, elles vivent encore et n'ont présenté aucun accident du côté de la peau, ni du côté du tissu conjonctif sous-cutané.

(1) A. Laveran, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, nov.-déc. 1914 et janvier 1915.

Par conséquent, sur 47 souris inoculées avec *L. infantum* ou *L. Donovani*, aucune n'a présenté de lésions cutanées.

*
* *

En résumé, les observations 1 et 2 de cette note montrent, comme celles que j'ai publiées antérieurement, que chez la souris blanche les infections provoquées par *L. tropica* diffèrent en général de celles que détermine *L. Donovani* ou *L. infantum*. En dehors des tumeurs de la région hypogastrique, qui étaient très bien caractérisées dans les deux cas, les souris ont présenté des périarthrites et des œdèmes des pattes ou de la queue avec plaques de gangrène. Dans la sérosité des œdèmes sous-cutanés, les *Leishmania* existaient en énorme quantité.

Chez la souris n° 1 je n'ai pas trouvé trace, à l'autopsie, d'une infection générale. Chez la souris n° 2 des *Leishmania* ont été vues dans les frottis du foie, de la rate et de la moelle osseuse, mais en petit nombre par rapport à l'accumulation de parasites des lésions sous-cutanées, accumulation si considérable qu'elle explique l'apparition de plaques de gangrène. Cette différence de gravité dans les lésions cutanées et viscérales semble bien prouver que l'envahissement des viscères a été secondaire.

Chez la gerbille, la leishmaniose s'est localisée dans le tissu conjonctif sous-cutané de la patte droite et du museau ; il n'y a pas eu d'infection générale.

L'observation 4 prouve que la leishmaniose due à *L. tropica* peut se terminer par guérison chez la souris.

Des essais d'infection de la souris, au moyen de *L. tropica*, au stade préflagellé ou flagellé, par la voie digestive, et des essais de transmission de cette *Leishmania* par les puces de la souris ont donné des résultats négatifs.

De 47 souris inoculées avec *L. infantum* ou *L. Donovani* aucune n'a présenté les lésions cutanées ou sous-cutanées qui sont si fréquentes dans l'infection de ces animaux par *L. tropica*.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE

LAVAL. — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET Cie.